

③スクレオンドおよびスクレオタイト類の製造方法

④特 願 昭43-20809

④出 願 昭43(1968)3月30日 5

④発 明 者 清水文治

東京都品川区広町1の2の58三  
共株式会社中央研究所内

同 宮木美知子  
同所

④出 願 人 三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3の1の  
6

代 理 人 弁理士 櫻田治浩

発明の詳細な説明

本発明はシリル化核酸塩基物質を溶媒およびハロゲン化第二水銀の存在下でハロゲン化糖と反応させることによるスクレオンドおよびスクレオタイト類の製造方法に関するものである。

従来有利なスクレオンドの製法としてシリル化ビリミジン塩基をベンゼンまたはトルエンのような溶媒中、水、酢酸水銀または過塩素酸の存在下でハロゲン化糖と反応させる方法が知られている(イー、ウィッテンブルク(E. Wittenburg)、25 ツァイトシュリフト・フュア・ヘミー(Zeitschrift für Chemie)、4(8)、303-4(1964))。

しかしながら上記の従来法によれば、収率は物質の種類によって異なるが大体20〜80%である。また該方法をプリン塩基に適用した場合には収率はさらに低下する。

本発明者等は上記従来法について鋭意検討を重ねた結果、触媒としてハロゲン化第二水銀を使用すると、ビリミジン塩基の場合は90%以上プリン塩基の場合でも80%以上という極めて高い収率でスクレオンドおよびスクレオタイト類を製造することができることを知り本発明を完成したの

である。

従って本発明の方法によれば従来法よりも高い収率で容易に目的とするスクレオンドおよびスクレオタイト類を製造しうる。

本発明の方法において使用されるシリル化核酸塩基物質としては、ウラシル、チミン、アザウラシル、サイトシンのようなビリミジン塩基またはアデニン、テオフィリン、ヒポキサンチン、キサンチン、メルカプトアデニンのようなプリン塩基をシリル化したものがあげられる。これらシリル化ビリミジン塩基またはシリル化プリン塩基は公知の方法によつて製造される。例えば上記ビリミジン塩基またはプリン塩基をビリジンのような三級アミンの存在下でトリ- (低級アルキル)-クロシランと反応させるかあるいはヘキサ- (低級アルキル)-ジシランと反応させることによつて製造される(特公昭42-17745参照)。

反応剤として使用されるハロゲン化糖としてはリボース、キシロースのような五炭糖類またはグルコースのような六炭糖類を常法に従つてハロゲン化したものがあげられる。これらのハロゲン化糖は通常ベンジルまたはアセチル等によつてその水酸基が保護されているのが望ましい。

また上記ハロゲン化糖において、その5-または6-位の水酸基がリン酸化されたものを使用することもでき、この場合にはスクレオタイトがえられる。

使用される溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレンのような無極性有機溶媒あるいはジメチルホルムアミド、ニトロメタン、ジメチルスルホキシドのような極性有機溶媒があげられるが、普通ベンゼンが用いられる。

また触媒として用いられるハロゲン化第二水銀の好適な例としては塩化第二水銀または臭化第二水銀があげられる。最も好適なのは臭化第二水銀である。使用される触媒の量は、塩基物質1モルに対し、約0.1〜1.5モルであり好適には0.8〜1.0モルである。

反応温度には特に限定はないが普通室温で実施される。反応時間は0.5〜5時間、普通1〜3時間である。

反応終了後、所望の生成物は常法に従つて反応混合物から採取される。

例えば反応終了後、反応混合物から溶媒を減圧下で留去し、生成物にシリル基が残存する場合には所望によりこれを水性アルコールで処理して該基を離脱させる。かくしてえられた生成物にクロロホルムおよびヨードカリ溶液を加え次いで水洗、乾燥後溶媒を留去する。残留物をアルコール、ベンゼンのような適当な有機溶媒から再結晶させるかまたはクロロホルム・アルコール混合溶媒等を用いてシリカゲルクロマトグラフィー処理すると純粋な所望の生成物がえられる。

本発明の方法によつてえられるヌクレオシドおよびヌクレオチド類は、そのグルコシド結合がすべて特異的に天然のものと同じβ-配位であることも本発明の方法の特徴の一つである。

また塩基物質としてシリル化プリン塩基を用いる場合には、プリン骨格の9-位に糖が結合したもの以外に、天然には存在しない7-位に糖が結合したヌクレオシドおよびヌクレオチド類が一部生成するが、このものは、反応混合物を加熱することによつて容易に9-位置置換体に変換することができる。

次に実施例を掲げて本発明の方法を更に具体的に説明する。

#### 例 1

1-(2・3・5-トリ-O-ベンゾイル-β-D-リボフラノシル)-ウラシル  
ビストリメチルシリルウラシル0.9g、臭化水銀(HgBr<sub>2</sub>) 1.2gおよび2・3・5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボフラノシルブロマイド(2・3・5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボフラノシルアセテート1.8gを酢酸・臭化水素酸にて処理して製造したもの)を無水ベンゼン8mlに加える。次にこれを常温10℃〜20℃に1〜2時間防湿の状態で攪拌する。反応終了後反応混合物中の溶媒を減圧下で留去する。残渣物を40mlの90%アルコールにかし再び減圧下で溶媒を留去する。残留物をクロロホルム40〜50mlにかし2.5%ヨードカリ溶液にて2回洗浄し、次いで水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥後クロロホルムを留去する。残留物をベンゼン2.5mlにかし

し室温に放置すれば結晶が析出する。融点143℃を有する所望の生成物1.78gが得られる

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -4.8° (母液から更に結晶30.0mgを得た)

(O=1.8, [CHOI<sub>3</sub>]) 収率9.4%

5 分析値 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub>N<sub>2</sub> に対する

計算値: C, 64.74; H, 4.35; N, 5.03

実測値: C, 64.50; H, 4.40; N, 5.01

これらの物理恒数は文献記載値に一致した。

#### 例 2

1-(2・3・4・6-テトラ-O-アセチル-β-D-グリコピラノシル)-ウラシル  
ビストリメチルシリルウラシル0.9g、臭化水銀1.2gおよび2・3・4・6-テトラ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシルブロマイド

15 1.45gを無水ベンゼン11mlに加える。次に之を常温10℃〜20℃に1〜2時間防湿の状態で攪拌する。反応終了後、反応混合物中の溶媒を減圧下で留去する。残留物を、例1の場合と同様まず90%アルコールにて処理しついでクロロホルム50〜60mlにかし2.5%ヨードカリ溶液次いで水で洗浄後脱水し、クロロホルムを減圧下で留去する。残留物をアルコール20mlにかし室温に放置すれば結晶が析出する。融点149℃を有する所望の生成物1.56gが得られる。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>

25 -9.0° C=1.5 (HOI<sub>3</sub>) 収率9.3%

分析値 C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>N<sub>2</sub>

計算値: C, 47.89; H, 5.14; N, 6.21

実測値: C, 48.00; H, 4.99; N, 6.50

これらの恒数は文献記載値に一致した。

#### 例 3

6-アザウリジントリベンゾエート  
ビストリメチルシリル-6-アザウラシル0.9g、臭化水銀(HgBr<sub>2</sub>) 1.2gおよび2・3・5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボフラノシルアセテート1.8gより製せる2・3・5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボフラノシルブロマイドを無水ベンゼン12mlに加える。次に之を常温10℃〜20℃に1〜2時間防湿の状態で攪拌する。反応終了後反応混合物中の溶媒を減圧下で留去する。40 残留物を40mlの90%アルコールにかし再び減圧下で溶媒を留去する。残留物を例1と同様クロロホルム50mlにかし2.5%ヨードカリ溶液ついで水で洗浄後乾燥しクロロホルムを減圧下で留去する。残留物をベンゼン50mlにかし室温に45 放置すれば結晶が析出する。融点187℃を有

5

する所望の生成物 1.9 g が得られる。収率 9.2%

分析値  $C_{22}H_{28}O_8N_8$  に対する

計算値: C, 62.47; H, 4.16; N, 7.54

実測値: C, 62.30; H, 4.30; N, 7.28

例 4

1-(2・3-ジ-*O*-ベンゾイル-5-ジフエニルホスホリル-D-リボフラノシル)チミン  
ビストリメチルシリルチミン 0.55 g、臭化水銀 7.00 ㎎及び 2・3-ジ-*O*-ベンゾイル-5-ジフエニルホスホリル-D-リボフラノシルプロマイド(1-*O*-メチル 2・3-ジ-ベンゾイル-5-ジフエニルホスホリル-D-リボフラノシル 1.2 g より製せしもの)を 5 ml のベンゼンに加える。これを室温に防湿の状態で 1~2 時間攪拌する。反応混合物を例 1 と同様に処理しクロロホルム溶液を得る。クロロホルムを留去し残留物をアルコールにとかし室温に放置すれば結晶を析出する。融点 140℃を有する所望の生成物 1.34 g が得られる。収率 9.3%

分析値  $C_{88}H_{81}O_{11}N_8P$  に対する

計算値: C, 61.89; H, 4.47; N, 4.01; P, 4.44

実測値: C, 61.80; H, 4.40; N, 4.30; P, 4.80

例 5

1-(2・3-ジ-*O*-ベンゾイル-5-ジフエニルホスホリル-β-D-リボフラノシル) 6-アセチルサイトシン  
ビストリメチルシリル 6-アセチルサイトシン 0.6 g、臭化水銀 0.7 g および 2・3-ジ-*O*-ベンゾイル-5-ジフエニルホスホリル-D-リボフラノシルプロマイド(1-*O*-メチル 2・3-ジ-*O*-ベンゾイル-5-ジフエニルホスホリル-D-リボフラノシル 1.2 g より製せしもの)を 6 ml のベンゼンに加える。之を室温に防湿の状態で 1~2 時間攪拌する。反応混合物を前例と同様に処理し洗滌しクロロホルム溶液を得る。クロロホルムを留去し残留物をベンゼン石油エーテルの混液から再結晶すれば融点 176℃の結晶 1.28 g を得る。収率 8.1%

分析値  $C_{87}H_{82}N_8O_{11}P$  に対する

計算値: C, 61.24; H, 4.41; N, 5.79; P, 4.28

実測値: C, 60.90; H, 4.38; N, 6.00; P, 3.95

6

例 6

9-および 7-(2・3・4・6-テトラ-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシル) 6-ベンツアミトプリン

5 a) ビストリメチルシリル 6-ベンツアミトプリン 5.00 ㎎、臭化水銀 4.30 ㎎およびアセトプロモグルコース 5.60 ㎎をベンゼン 7 ml に加える。室温に防湿の状態で 1~2 時間攪拌する。反応混合物を前例と同様に処理しクロロホルム溶液をうる。クロロホルムを留去し、残留物 1.1 g をシリカゲルクロマトグラフィーに付しベンゼン、クロロホルム、クロロホルム-メタノール(98:1)の順で溶離すると融点 177℃を有する所望の生成物(9 体) 0.5 g が得られる。 $[\alpha]_D^{25} - 2.7^\circ$   $C=1.5$   $CHCl_3$ ) 収率 5.3.3%

分析値  $C_{26}H_{27}O_{10}N_5$  に対する

計算値: C, 54.83; H, 4.88; N, 12.30

実測値: C, 54.90; H, 4.75; N, 12.45

20 次にシリカゲルカラムを更にクロロホルム-メタノール(97.5:2.5)にて溶離するときは無晶形の 7 体 0.35 g が得られる。収率 4.0.0%

分析値  $C_{26}H_{27}O_{10}N_5$  に対する

計算値: C, 54.83; H, 4.88; N, 12.30

実測値: C, 54.75; H, 4.90; N, 12.20

25 b) a) の例で反応混合物を一旦減圧下に溶媒を留去し残留物をキシレン 7 ml を加え 140℃に 3 時間加熱攪拌する。冷後溶媒を留去し a) と同様に処理し残留物 1.1 g をシリカゲルクロマトグラフィーに付しベンゼン、クロロホルムの順で溶離すれば融点 177℃を有する所望の生成物(9 体) 0.85 g が得られる。本品は a) で得られた 9 体 U. V. I. R. および T. L. C. (薄層クロマトグラフィー) の比較で一致した。収率 9.3.3%

例 7

9-および 7-(2・3・5-トリ-*O*-ベンゾイル-β-*O*-リボフラノシル) 6-ベンツアミトプリン

40 a) ビストリメチルシリル 6-ベンツアミトプリン 1.4 g、臭化水素 1.2 g および 1-*O*-アセチル 2・3・5-トリ-*O*-ベンゾイル-D-リボフラノシル 1.8 g より前述の方法で製せる 1-プロマイドを無水ベンゼン 10 ml に加える。室温に防湿の状態で 2~4 時間攪拌する。反応

7

混合物を前例同様に処理しクロロホルム溶液を得る。クロロホルムを留去し残留物 2 g (2% 保留) をシリカゲルクロマトグラフィーを行いベンゼン、クロロホルムの順で溶離するときは無晶形の所望の生成物 (9 体) 0.8 g が得られる ( $[\alpha]_D^{25} = -7.6^\circ$  (C=2.2%  $\text{CHCl}_3$ ) 収率 4.0%

分析値  $\text{C}_{88}\text{H}_{120}\text{N}_8\text{O}_8$

計算値 C, 66.75; H, 4.3; N, 10.25

実測値 C, 66.90; H, 4.20; N, 10.0

次にシリカゲルカラムを更にクロロホルム-メタノール (9.8.5 : 1.5) にて溶離するときは無晶形の 7 体 0.6 g が得られる。収率 3.0%

分析値  $\text{C}_{88}\text{H}_{120}\text{N}_8\text{O}_8$

計算値 C, 66.75; H, 4.3; N, 10.25

実測値 C, 66.50; H, 4.5; N, 10.12

b) a) の例で反応混合物をそのまま水浴上に 2~3 時間還流加熱する。冷後溶液を留去し a) と同様に処理すればクロロホルム溶液を得る。クロロホルムを留去し残留物 2.5 g をシリカゲルクロマトグラフィー処理しベンゼン、クロロホルムの順で溶離すれば無晶形の 9 体 2.2 g を得る。本品は a) で得られた 9 体に UV, IR, T. L. C の比較で一致した。収率 8.6%

例 8

9-および 7- (2-3-ジ-O-ベンゾイル-5-ジフェニルホスホリル-β-D-リボフラノシル 6-ベンツアミドプリン

a) ヒストリメチルシリル 6-ベンツアミドプリン 0.8 g、臭化水銀 0.7 g および 2-3-ジ-O-ベンゾイル-5-ジフェニルホスホリル-O-リボフラノシルプロマイド (1-O-メチル体 1.2 g より製せしもの) を無水ベンゼン 5 ml に

8

加える。室温防湿の状態で 2~4 時間攪拌する。反応混合物を前例と同様処理しクロロホルム溶液を得る。クロロホルムを留去し残留物 1.1 g をシリカゲルクロマトグラフィー処理し、ベンゼン、クロロホルムの順で溶離すると無晶形の 9 体 0.65 g が得られる。 ( $[\alpha]_D^{25} = 5.8^\circ$  C=0.51% ( $\text{HClI}_3$ ) 収率 3.8.8%

分析値  $\text{C}_{48}\text{H}_{84}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}$  MW 811

計算値 C, 63.65; H, 4.2; N, 8.65;

P, 3.8

実測値 C, 63.47; H, 4.4; N, 8.4;

P, 3.8

次にシリカゲルカラムを更にクロロホルム-メタノール (9.9 : 1) にて溶離するときは無晶形の 7 体 0.43 g が得られた。収率 2.5.6%

分析値  $\text{C}_{48}\text{H}_{84}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}$  MW 811

計算値 C, 63.65; H, 4.2; N, 8.65

実測値 C, 63.40; H, 4.50; N, 8.30

b) a) の例で反応混合物をそのまま水浴上に 2~3 時間還流加熱する。冷後溶液を留去し、残留物を a) の場合と同様に処理してクロロホルム溶液を得る。クロロホルムを留去し残留物 1.5 g をシリカゲルクロマトグラフィー処理し、ベンゼン、クロロホルムの順で溶離すれば無晶形の 9 体 1.35 g を得る。本品は a) で得られた 9 体に UV, IR, T. L. C の比較で一致した。収率 8.1%

特許請求の範囲

1 シリル化核酸塩基物質を溶媒およびハロゲン化第二水銀の存在下でハロゲン化糖と反応させることを特徴とするヌクレオシドおよびヌクレオチド類の製造方法。

**Abstract for JP71021872**

L1 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2009 THOMSON REUTERS on STN  
AN 1971-41888S [24] WPINDEX Full-text  
TI Nucleoside and nucleotides prodn  
DC B02; E13  
PA (SANY-C) SANKYO CO LTD  
CYC 1  
PIA JP 46021872 B (197124)\* JA <--  
ADT JP 46021872 B JP 1968-20809 19680330  
AB JP 71021872 B UPAB: 20050413

Nucleoside and nucleotides production Process comprises treating silyl nucleic acid base substance (I) with sugar halide (II) in the presence of solvent and mercuric halide. (I) is e.g. silyl pyrimidine base such as uracil, thymine, azauracil or cytosine or silylated purine base such as adenine, theophylline, hypoxanthine, xanthine or mercaptoadenine. (II) may be halogenised pentose such as ribose or xylose or halogenised hexose such as glucose. The OH gp. of (II) is protected usually with benzoyl or acetyl group. When 5- or 6-hydroxy gp. of (II) is esterified with phosphoric acid, nucleotide may be obtained.

=> logoff hold